



①⑨ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 35 865 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/167**

②① Aktenzeichen: 100 35 865.9  
②② Anmeldetag: 24. 7. 2000  
④③ Offenlegungstag: 21. 2. 2002

**DE 100 35 865 A 1**

⑦① Anmelder:  
Over, Norbert, 67759 Nußbach, DE; Ilgaz, Edip, Dr.,  
Antalya, TR  
  
⑦④ Vertreter:  
R. Zellentin und Kollegen, 67061 Ludwigshafen

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder  
  
⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
GB 23 15 673 A  
WO 98 15 275 A2

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Verwendung von wässrigen Spraylösungen von lokalanästhetischen Mitteln zur Behandlung von Migräne
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von wässrigen Spraylösungen von lokalanästhetischen Mitteln zur Behandlung von Migräne, welche 0,5 bis 5 Gew.-% des lokalanästhetischen Mittels sowie 0-5% übliche Hilfsstoffe enthält, wobei insbesondere eine isotoni-sche Lösung von Lidocain eingesetzt wird.

**DE 100 35 865 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von wäßrigen Spraylösungen von lokalanästhetischen Mitteln zur Behandlung von Migräne sowie die verwendeten Spraylösungen.

[0002] Als Migräne werden anfallartige, oft pulsierende Kopfschmerzen bezeichnet, die wiederholt und meist einseitig (Hemicranie) auftreten, häufig bereits in den frühen Morgenstunden beginnen und Stunden bis Tage andauern können. Die Migräne wird oft von vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmscheu sowie neurologischen Ausfällen begleitet. Als Ursache wird eine neurovegetativ bedingte Vasokonstriktion und -Dilatation der Hirngefäße angenommen welche durch verschiedene Faktoren wie psychische Belastung, Klimaeinflüsse, Genußmittel, Medikamente, und anderes ausgelöst werden können. Von Migräneanfällen werden zunehmend erhebliche Anteile der Bevölkerung befallen, so daß neben den schmerzhaften Auswirkungen auf den Patienten, die erheblichen Arbeitsausfälle die dadurch auftreten einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden darstellen. Ein medikamentöse Behandlung wird vorwiegend mittels starker Schmerzmittel, Ergotaminderivate, Sedativa, durchblutungsfördernde Mittel, und gegebenenfalls Codein durchgeführt. Auch bei Anwendung solcher Mittel sind normalerweise lange Ruhezeiten notwendig bis die Symptome abklingen. Eine wirksame Langzeitbehandlung, durch die die Zahl der Migräneanfälle abnimmt oder diese ganz unterbleiben, ist bisher nicht bekannt.

[0003] Es besteht daher ein dringendes Bedürfnis einerseits akute Migräneanfälle schnell und zuverlässig zu behandeln und andererseits für unter Migräneanfällen periodisch leidende Patienten eine dauerhafte Prophylaxe zur Verfügung zu stellen.

[0004] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Hauptanspruchs gelöst und durch die Merkmale der Unteransprüche gefördert.

[0005] Lokalanästhetika, die eine örtlich begrenzte, reversible, teilweise oder vollständige Blockade der Erregungsleitung in Nervenfasern bewirken und sich vorwiegend von dem natürlichen Alkaloid Cocain ableiten, sind in größerer Zahl bekannt und seit langem im Handel. Sie werden vorzugsweise zur Oberflächenanästhesie eingesetzt. Beispielsweise seien die Aminoester, Procain, und Tetracain, die Aminoamide Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Mepivacain, und Prilocain genannt. Lidocain ist darüber hinaus auch als systemisches Antiarrhythmikum bekannt. Als Nebenwirkung werden in Folge systemische Rezeption eine zentrale Erregung bis zu ellipsoformen Krämpfen, eine hemmende Wirkung am Herzen bis zum Herzstillstand und eine Hemmung des Atemzentrums neben allergischen Reaktionen genannt, so daß diese Mittel nicht in größeren Mengen, insbesondere nicht systemisch verabfolgt werden sollen.

[0006] Überraschenderweise hat sich nunmehr herausgestellt, daß solche lokalanästhetischen Mittel, insbesondere Lidocain, geeignet sind die Symptome der Migräne beim akuten Anfall in kurzer Zeit zu beheben und bei mehrfacher Applikation auch prophylaktisch gegenüber weiteren Migräneanfällen zu wirken, wenn man sie in den Nasen-Rachenraum, insbesondere in den Bereich des sphenopalatinen Ganglions appliziert. Die Applikation erfolgt dabei in dem man eine 0,5 bis 5%, insbesondere 2 bis 4% wäßrige Lösung des Wirkstoffs, welche gegebenenfalls weitere für die Herstellung solcher Lösung bekannter pharmakologischen Hilfsstoffe enthält als Spray durch die Nase einführt. Der Spray kann dabei über eine oder beide Nasenlöcher eingefügt werden, wobei ein bis drei Sprühstöße in einer Menge

von 0,05 bis 0,2 ml zur Anwendung kommen.

[0007] Die Verwendung von annähernd isotonischen Lösungen (ungefähr 290 m osmol/l) hat den Vorteil, daß durch die Applikation solcher Lösungen die Nasen-Rachenraum-schleimhäute nicht oder minimal gereizt werden. Die Osmolarität wird eingestellt, in dem man der Lösung der Wirkstofflösung zum Beispiel Natriumchlorid oder auch Glukose zufügt, soweit nicht der Wirkstoff und andere Hilfsstoffe in ausreichender Konzentration vorliegen.

[0008] Nach der Applikation sollte der Betroffene sich für kurze Zeit bis zu 30 min flach auf den Rücken legen, um den Wirkstoff einwirken zu lassen, wobei nach kurzer Zeit praktisch keinerlei Schmerzsymptomatik mehr verbleibt.

[0009] Da die verabfolgte Menge mit etwa 1–5 mg pro Behandlung außerordentlich gering ist treten die sonst bekannten Nebenwirkungen der Lokalanästhetika praktisch nicht auf.

[0010] Es hat sich weiterhin herausgestellt, daß überraschenderweise nicht nur der akute Migräneschmerz auf dieser Art und Weise behandelt werden kann, sondern daß auch eine mehrfache Behandlung, wobei im Abstand von 1 bis 2 Tagen 5 bis 10mal eine entsprechende Lidocainmenge in den Nasen-Rachenraum eingeführt wird, zu einer langanhaltenden Prophylaxe führt, so daß die Häufigkeit von Migräneanfällen stark sinkt oder diese ganz ausbleiben.

[0011] Um die Akzeptanz des Mittels zu verbessern ist es möglich noch zusätzlich Geruchsstoffe zuzusetzen, wobei sie insbesondere Minzöl in einer Menge von 0,1–0,5% bewährt hat.

[0012] Zur Herstellung der Spraylösungen werden die Wirkstoffe und Hilfsstoffe, die alle wasserlöslich sind einfach in der benötigten Menge Wasser gelöst, die Lösung durch Erhitzen auf 110–130°C oder Sterilfiltration sterilisiert und in geeignete Sprayflaschen abgefüllt.

[0013] Für Einzelpatienten sind die bekannten Nasensprayflaschen aus Plastik mit Inhalten von 1–10, vorzugsweise 2–5 ml am geeignetsten, bei denen durch Zusammendrücken des Flaschenkörpers ein dünner Strahl durch die Verschlußdüse abgegeben wird.

[0014] Für die Applikation an viele Patienten durch den Arzt, können auch größere Gebinde von 50–250 ml Inhalt vorgesehen werden, die dann mit einem Treibgas (CO<sub>2</sub>, Propan, Butan, Dimethylether) oder durch eine Pumpe angetrieben werden können.

## Patentansprüche

1. Verwendung von wäßrigen Spraylösungen von lokalanästhetischen Mitteln zur Behandlung von Migräne, welche 0,5–5 Gew.-% des lokalanästhetischen Mittels sowie 0–5% übliche Hilfsstoffe enthält.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lokalanästhetikum ein wasserlösliches Salz von Lidocain, insbesondere Lidocainhydrochlorid ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Spraylösung eine isotonische Lösung ist.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Spraylösung mittels Natriumchlorid oder Glucose auf 290 mosmol/l eingestellt ist.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Spraylösung 0,1–0,5% eines Geruchsmittels, insbesondere Minzöl enthält.
6. Spraylösung zur Behandlung von Migräne enthalten 0,5–5 Gew.-%, vorzugsweise 2–4 Gew.-% eines Lokalanästhetikums

0–5% übliche Hilfsstoffe

0–5% Geruchsstoffe

zur Einstellung einer isotonischen Konzentration der  
Lösung erforderliche Stoffe, insbesondere Natrium-  
chlorid oder Glucose.

5

7. Spraylösung gemäß Anspruch 5, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß die Lösung 0,1–0,5% Minzöl enthält.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -